

83976

Recherches sur l'élimination des perchlorates, sur leur répartition dans les organes et sur leur toxicité,

par M. JULES DURAND.

(Mémoire présenté à la séance du 15 mars 1938).

Grâce à la méthode de dosage de l'ion perchlorique précédemment exposée, nous avons pu étudier l'élimination des perchlorates administrés par différentes voies et leur répartition dans les divers organes.

Nous avons fait également diverses observations sur la survie de divers animaux, la germination de diverses plantes et le développement de quelques microorganismes en présence de perchlorates.

Nous avons précédemment exposé les différentes méthodes déjà appliquées au dosage de l'ion perchlorique, au sujet desquelles nous avons suggéré plusieurs modifications, rendant leur emploi plus facile ou leur rendement meilleur [1].

Nous avons également présenté une méthode originale de titrage des perchlorates par réduction en chlorures, à l'aide du soufre en présence d'acide sulfurique concentré et bouillant. Toutes explications ont été données quant à la technique à suivre, tant pour l'épuisement de la substance biologique pouvant contenir l'ion perchlorique, que pour le titrage même de celui-ci.

Les applications directes de cette méthode à différentes recherches ont été à ce moment simplement énumérées. Nous nous proposons de les exposer aujourd'hui, montrant comment la possibilité du titrage facile de l'ion perchlorique au sein d'une substance organique nous a permis d'étudier d'une part la cadence de l'élimination de l'ion perchlorique et d'autre part sa répartition dans les divers organes d'un animal. Ces recherches nous ont conduit accessoirement à faire quelques observations sur la toxicité de l'ion perchlorique vis-à-vis de l'homme, des animaux ou des plantes (1).

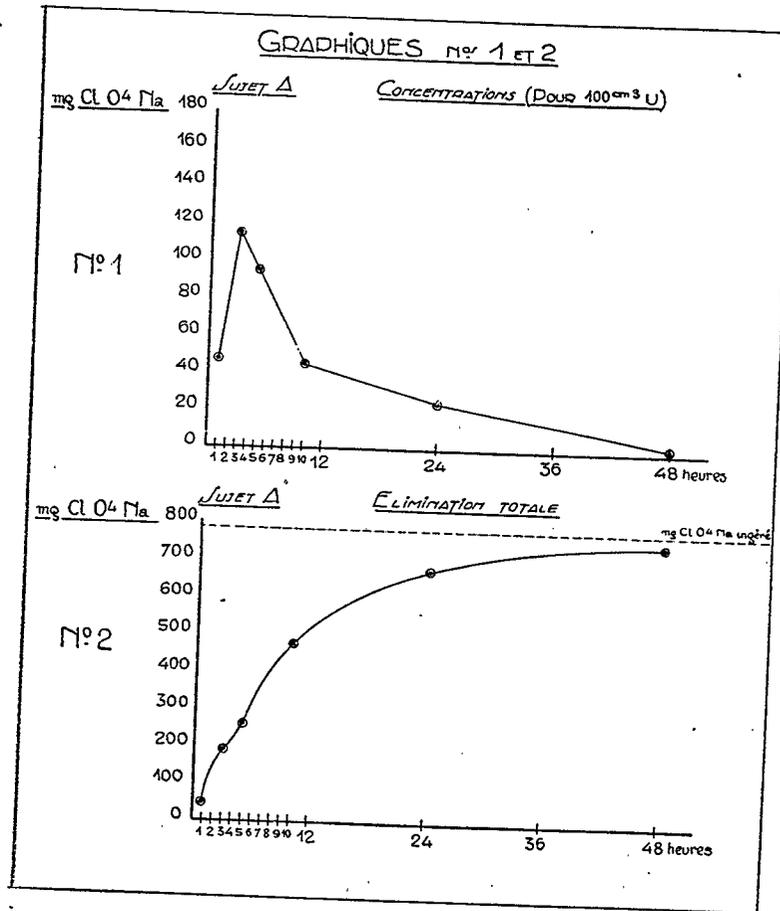
(1) La bibliographie et la plupart de nos expériences ont été publiées sous la forme d'une thèse de Doctorat en pharmacie, et nous renvoyons à cette publication pour plus de détails [2].

83976

I. — Elimination des perchlorates.

Trois expériences distinctes ont été faites sur l'homme par ingestion de 0 g.,784 de perchlorate de sodium dissous dans 100 g. d'eau. Les urines ont été recueillies à des intervalles différents, et leur concentration en perchlorate a été établie pour chaque émission.

Les résultats obtenus sont représentés par les graphiques suivants, montrant la variation de la concentration, et l'élimination totale en fonction du temps pour chacune des trois expériences.

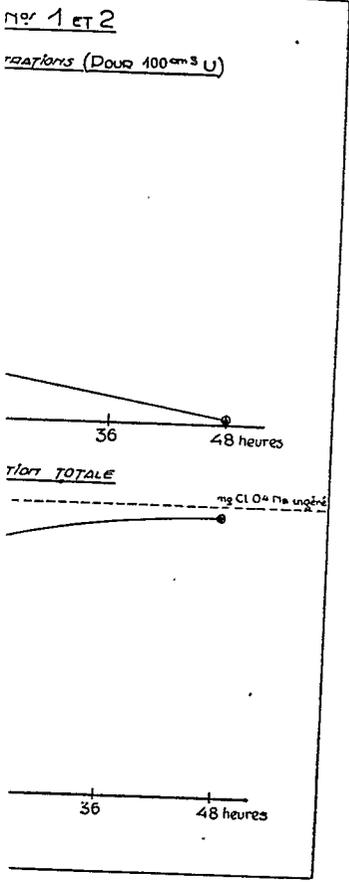


Exp. 1. — Elimination urinaire du perchlorate de sodium.

des perchlorates.

ont été faites sur l'homme par le perchlorate de sodium dissous dans l'eau. Les concentrations ont été recueillies à des intervalles déterminés. L'élimination du perchlorate a été établie pour

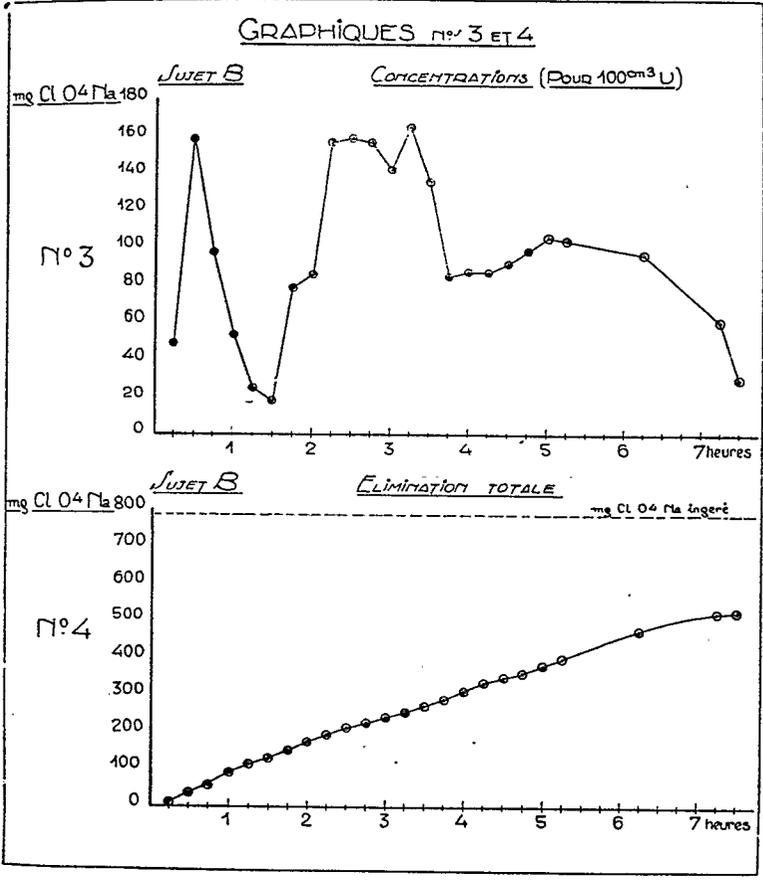
présentés par les graphiques suivants. Les courbes de concentration et l'élimination totale de perchlorate de sodium de chacune des trois expériences.



perchlorate de sodium.

L'aspect de ces graphiques montre que :

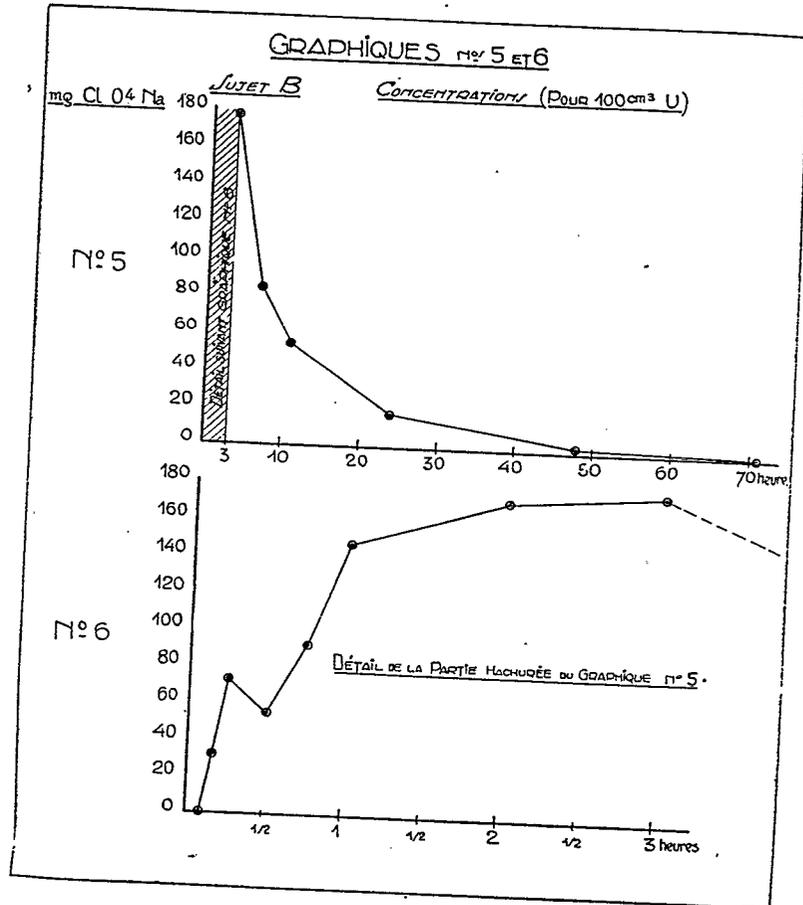
1. L'ion perchlorique diffuse très vite dans l'organisme et chez un sujet normal apparaît dans l'urine dix minutes après son ingestion.
2. La voie urinaire semble la voie normale d'élimination puisque, aux erreurs d'expérience près, on retrouve dans l'urine la presque totalité du perchlorate ingéré.
3. La 3^e heure marque environ l'élimination de 30 p. 100 de la quantité ingérée, la 5^e heure de 50 p. 100, 85 p. 100 sont éliminés dans les 24 heures, 95 p. 100 dans les 48 heures.



Exp. 2. — Elimination urinaire du perchlorate de sodium.

4. La vitesse maxima de l'élimination (concentration maxima dans l'urine) a lieu vers la 3^e heure.

5. Il n'y a aucune réduction de perchlorate à l'état de chlorate au sein de l'organisme, comme le montrent nos expériences par voie chimique, et l'absence de méthémoglobine dans les expériences de KAHANE (1).



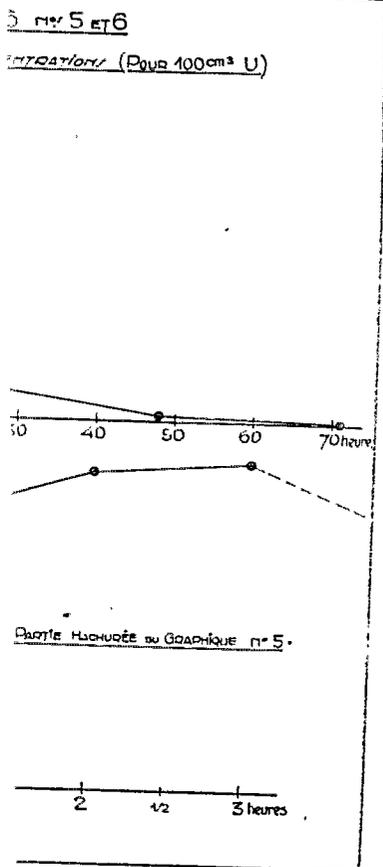
EXP. 3. — Elimination urinaire du perchlorate de sodium.

(1) Nos recherches sur le sort de l'ion perchlorique au cours de la putréfaction nous ont permis d'observer la disparition partielle de celui-ci, sans que l'ion chlorique ait pu être mis en évidence.

DURAND.

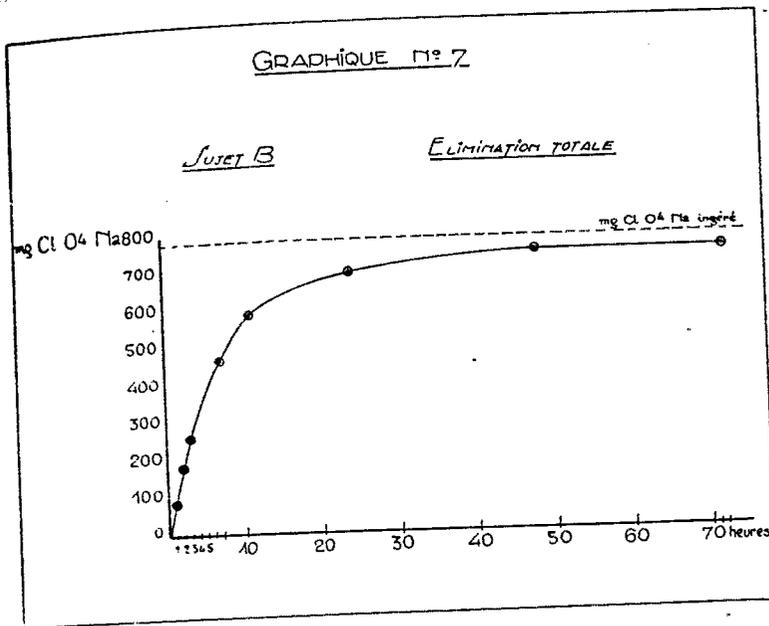
mination (concentration maximale).

le perchlorate à l'état de chlorate
le montrent nos expériences par
methémoglobine dans les expé-



du perchlorate de sodium.

on perchlorique au cours de la
la disparition partielle de celui-
nis en évidence.



Exp. 3. — Elimination urinaire du perchlorate de sodium.

II. — Répartition dans les organes.

Trois séries de recherches ont été faites sur le Lapin domestique.

Exp. 1. — Injection par voie endoveineuse de 920 mg. de perchlorate de sodium, en solution à 40 p. 100. Animal sacrifié 20 min. après.

Exp. 2. — Injection intramusculaire de 800 mg. de perchlorate de sodium. Animal sacrifié 1 h. 50 min. après.

Exp. 3. — 2.000 mg. de perchlorate de sodium par voie buccale à un animal sacrifié 2 h. 10 min. après.

Après la mort de l'animal, celui-ci est ouvert et les organes principaux sont prélevés, pesés et leur taux en perchlorate de sodium établi. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau A.

TABLEAU A.

Répartition du perchlorate de sodium dans les organes.

Organes	Exp. 1			Exp. 2			Exp. 3		
	Poids en g.	ClO ₄ Na total en mg.	ClO ₄ Na en mg. p.100g.	Poids en g.	ClO ₄ Na total en mg.	ClO ₄ Na en mg. p.100g.	Poids en g.	ClO ₄ Na total en mg.	ClO ₄ Na en mg. p.100g.
Cœur.....	7,55	0,6	7,9	5,00	0,5	10,0	6,65	3,0	45,1
Foie.....	95,00	2,4	2,5	65,00	0,2	0,3	90,00	18,4	20,3
Poumons....	13,75	2,2	17,1	8,00	0,2	2,5	9,00	4,3	47,4
Reins.....	15,30	3,6	23,5	10,30	0,5	5,0	13,70	6,7	48,8
Ovaires.....	0,55	1,0	180,0	0,15	1,7	1133,0	—	—	—
Testicules....	—	—	—	—	—	—	5,55	1,2	21,6
Gl. surrénales	0,30	0,5	150,0	0,15	2,0	1333,0	0,50	6,1	1220,0
Rate.....	1,00	1,2	120,0	0,60	0,8	133,0	1,20	1,2	100,0
Vés. biliaire..	0,75	1,0	125,0	0,90	1,4	154,0	0,70	0,6	85,0
Mat. cérébrale	3,05	0,6	20,0	7,00	0,8	11,4	7,00	1,2	17,1
Urine.....	0,80	2,2	275,0	9,00	73,5	816,6	30,00	248,6	828,6
Sang.....	28,00	4,3	15,3	20,00	0,6	3,0	23,00	5,5	23,9
Estomac.....	39,00	1,2	30,7	27,00	0	0	50,00	14,1	28,2
Intestin.....	4,10	0,6	14,6	3,00	2,3	76,6	4,00	18,4	460,0
Muscle.....	21,55	1,8	8,4	100,0g	0,2	0,2	28,00	5,5	20,0
				100,0d	0,2	0,2			
Os.....	10,10	2,4	24,0	18,0g	1,1	6,0	7,00	3,4	48,5
				20,0d	1,2	6,0			

Nous remarquons que la grande vitesse de diffusion de l'ion perchlorique est mise en évidence par l'expérience 2 (injection intramusculaire) où les dosages séparés, sur le même animal, de parties musculaires et osseuses des 2 cuisses (injectée et non) nous donnent les mêmes résultats, ceci 1 h. 50 min. après l'injection. Cette rapidité de diffusion est encore mise en évidence dans l'expérience 1 par la présence d'ion perchlorique dans tous les organes 20 m. après l'injection. Elle explique les variations parfois assez grandes des concentrations dans un même organe, à des temps différents. Cette diffusion tend vers une élimination urinaire et totale.

Les différents organes, classés suivant leur taux relatif en ion perchlorique, peuvent être divisés en quatre catégories :

1° — ceux qui dans les conditions de nos expériences ont une concentration moyenne inférieure à 100 mg. de perchlorate de sodium par 100 g. d'organe : cœur, foie, poumons, reins, cerveau, sang, muqueuse stomacale, tissu musculaire, tissu osseux.

2° — ceux où la concentration est comprise entre 100 et 200 mg. : rate, vésicule biliaire, muqueuse intestinale : organes d'élimination fonctionnant peut-être comme agents de désintoxication de l'organisme.

dans les organes.

		Exp. 3		
Na	ClO ₄ Na	Poids	ClO ₄ Na	ClO ₄ Na
g.	en mg. p.100g.	en g.	total en mg.	en mg. p 100g.
5	10,0	6,65	3,0	45,1
2	0,3	90,00	18,4	20,3
1	2,5	9,00	4,3	47,4
1	5,0	13,70	6,7	48,8
	1133,0	—	—	—
	—	5,55	1,2	21,6
	1333,0	0,50	6,1	1220,0
	133,0	1,20	1,2	100,0
	154,0	0,70	0,6	85,0
	11,4	7,00	1,2	17,1
	816,6	30,00	248,6	828,6
	3,0	23,00	5,5	23,9
	0	50,00	14,1	28,2
	76,6	4,00	18,4	460,0
	0,2	28,00	5,5	20,0
	0,2	—	—	—
	6,0	7,00	3,4	48,5
	6,0	—	—	—

se de diffusion de l'ion
expérience 2 (injection
sur le même animal,
2 cuisses (injectée et
ceci 1 h. 50 min. après
et encore mise en évi-
dence d'ion perchlorique
ction. Elle explique les
concentrations dans un
telle diffusion tend vers

leur taux relatif en ion
quatre catégories :
nos expériences ont une
mg. de perchlorate de
poumons, reins, cer-
veulaire, tissu osseux.
prise entre 100 et 200
finale : organes d'éli-
agents de désintoxi-

3° — ceux où la concentration est nettement supérieure : ovaires avec 445 mg. ; glandes surrénales avec 900 mg. ; glandes à sécrétion interne, avant déjà donné lieu à des observations analogues pour le chrome [3], le fluor [4], le plomb [5], les dérivés halogénés des hydrocarbures [6], etc...

4° — l'urine enfin, agent principal d'excrétion, dont le taux en perchlorate de sodium a été suivi plus particulièrement et exposé ci-dessus.

III. — Toxicité de l'ion perchlorique.

Nos recherches sur la répartition dans les différents organes au cours de l'élimination ont été faites sur des Lapins, et nous ont conduit aux remarques suivantes basées sur nos observations et sur la bibliographie.

1° *Par ingestion.* — Nous n'observons aucun signe pathologique après administration de 1 g. de perchlorate de sodium. Nous notons des signes de paralysie chez un animal en ayant absorbé 2 g. sans pouvoir conclure de l'issue de l'expérience car nous avons dû le sacrifier après 2 heures pour nos recherches. EICHLER n'admet pas d'ailleurs que cette dose de 2 g. soit mortelle pour le Lapin. KAHANE [7] enfin obtient avec 4 g. des troubles graves amenant la mort au bout de huit jours.

2° *Par injection intramusculaire.* — CORPER [8] donne comme dose toxique minima celle de 0,4 à 0 g.,6 par kg. d'animal, soit une dose de 1 g. environ pour un Lapin de poids moyen. Nous admettons volontiers cette indication car elle est en accord complet avec les expériences de KERRY et ROST [9] qui signalent qu'une dose de 1 g.,5 est mortelle, de KAHANE qui observe des troubles graves avec une dose de 1 g. et avec nos propres observations qui établissent d'une part l'inocuité de l'injection d'une dose de 0 g.,5, d'autre part l'action toxique et mortelle d'une injection de 1 g. (1).

1^{er} cas — Lapin Z-57 — Poids 1.910 g.

Injection de 0 g.,5 de perchlorate de sodium dans le muscle fessier droit. Injection douloureuse ; l'animal se débat à partir de l'injection de la première goutte de la solution. Contraction avec raideur de la patte postérieure droite, mais pas de paralysie. L'animal continue à avancer et répond à l'excitation sans plier complètement la patte postérieure droite. Il se tient sur les ongles, sans poser par terre la plante du pied. Au bout de

(1) Nous remercions respectueusement Mlle Jeanne LÉVY qui a bien voulu nous faciliter ces observations.

cinq minutes, il contracte bien la patte mais titube encore en sautillant. 3 heures après l'injection, les signes apparaissent d'une façon plus nette : l'animal est paresseux, il reste étendu par terre, contracte difficilement la patte et répond mal aux excitations. Le lendemain, état stationnaire.

48 heures après l'injection, l'état s'aggrave : début des troubles moteurs des membres antérieurs, parésie, surtout prononcée du côté opposé à l'injection. 72 h. après l'injection, l'animal reste couché sur le côté, la patte antérieure gauche et la patte postérieure droite étendues. Il les contracte très mal. De temps en temps, quelques contractures tétaniques du tronc. Mauvais état général.

Mort le lendemain, le 4^e jour après l'injection.

A l'autopsie, lésions locales peu importantes, congestion de toute la région musculaire au niveau de l'injection. Nerf sciatique macroscopiquement intact. Lésions viscérales : rien aux reins, à l'intestin, au foie. Bloc d'hépatisation très net dans le poumon droit. Début d'hépatisation dans le poumon gauche. Pas de lésions cérébrales apparentes.

Nous avons voulu étendre à d'autres animaux ainsi qu'aux plantes ces essais sur la toxicité de l'ion perchlorique et avons expérimenté successivement sur des Têtards, sur des Sangsues, sur des graines en germination (Pavot, Lentille, Lin), enfin sur des microorganismes (*Sterigmatocystis*, *Bacterium Coli*, *Staphylococcus pyogenes aureus*).

Notre expérimentation sur les Têtards et sur les Sangsues a simplement consisté à les répartir dans des bocaux renfermant des solutions diversement concentrées en perchlorate de sodium. Nous indiquons dans les tableaux B et C les résultats de nos observations.

TABLEAU B.

Toxicité de $\text{Cl O}_4 \text{ Na}$ pour le Têtard.

Titre en $\text{Cl O}_4 \text{ Na}$ p. 100	Témoin	0,1	0,2	0,5	1	2
Nombre d'animaux.....	5	5	5	5	5	5
Survie après 12 heures..	5	5	5	5	5	5
— 24 — ..	5	5	4	3	4	0
— 36 — ..	5	4	0	0	0	
— 48 — ..	5	2				

TABLEAU C.
Toxicité de Cl O₄ Na pour la Sangsue.

Titre en Cl O ₄ Na p. 100	Témoin	0,1	0,2	0,5	1	2	4
Nombre d'animaux.....	5	5	5	5	5	5	5
Survie après 1 heure....	5	5	5	5	5	3	0
— 10 —	5	5	5	5	4	0	
— 24 —	5	5	5	5	3		
— 2 jours.....	5	5	5	5	3		
— 5 —	5	5	5	5			

En ce qui concerne notre expérimentation sur les graines, nous avons disposé celles-ci dans des cristallisoirs, sur des nappes de coton imbibées de solutions de perchlorate de sodium à diverses concentrations.

Nos observations sont réunies dans les tableaux D, E, F. Pour étudier l'action toxique du perchlorate de sodium chez les champignons, nous sommes parti d'une souche de *Sterigmatocystis nigra* sur gélose de Sabouraud que nous avonsensemencé en liquide de RAULIN additionné de quantités variables de perchlorate de sodium (1).

TABLEAU D
Toxicité de ClO₄Na pour la graine de Pavot.

Titre en ClO ₄ Na p. 100	0	0,5	1	5	10
Germination après 24 h. .	normale	normale	faible	nulle	nulle
— — 48 h. .	—	ralentie	arrêtée		
— — 3 j. . .	—	arrêtée			

TABLEAU E
Toxicité de ClO₄Na pour la graine de Lentille.

Titre en ClO ₄ Na p. 100	0	0,1	0,2	0,5	1	5	10
Nombre de graines.....	10	10	10	10	10	10	10
Ont germé après 24 h. . .	0	0	0	0	0	0	0
— — 48 h. . .	9	9	8	6	3	0	0
— — 3 j. . . .	9	9	9	7	3	0	0
— — 4 j. . . .	9	9	9	7	5	0	0

(1) Nous remercions cordialement MM. COMAR et GAUDUCHON qui nous ont aimablement aidé dans ces observations.

is titube encore en signes apparaissent eux, il reste étendu et répond mal aux

e : début des troubles, surtout prononcés à l'injection, l'antérieure gauche et la tracte très mal. De toniques du tronc.

tion. ntes, congestion de njection. Nerf scia-scérales : rien aux on très net dans le oumon gauche. Pas

maux ainsi qu'aux perchlorique et avons sur des Sangsues, (Lille, Lin), enfin sur *Staphy-*

sur les Sangsues a bocaux renfermant perchlorate de sodium. es résultats de nos

ard.

0,5	1	2
5	5	5
5	4	0
3	0	
0		

TABLEAU F
Toxicité de ClO_4Na pour la graine de Lin.

Titre en ClO_4Na p. 100	0	0,1	0,2	0,5	1	5	0
Nombre de graines.	10	10	10	10	10	10	10
Tigelles formées après 20 jours	8	7	4	0	0	0	0

Nous avons ainsi observé que les concentrations inférieures à 1/75 retardent le développement ; celles comprises entre 1/75 et 1/25 diminuent considérablement le poids du mycélium ; celles égales ou supérieures à 1/10 empêchent le développement (tableau G).

TABLEAU G.
Toxicité de ClO_4Na pour *Sterigmatocystis nigra*.

Observations après	1 jour	2 jours	4 jours	9 jours	12 jours (poids moyen du mycélium)
Témoin	mycélium	conidies mycélium	con. abondantes quelq. conidies	con. abondantes	g.
1/100	—	—	—	—	37
1/75	—	—	—	quelq. conidies	36
1/50	—	—	—	—	34
1/25	pas de mycélium	—	pas de conidies	—	16
1/10	—	—	—	pas de conidies	10
					pratiq ^t nul

Nous avons enfin fait des essais de culture en bouillons additionnés de quantités variables de perchlorate de sodium, à partir de souches sur gélose inclinée, soit de *Bacterium Coli*, soit de *Staphylococcus pyogenes aureus*. Les doses empêchant le développement sont très élevées et peuvent se situer entre 25 et 30 g. par litre pour *B. Coli* et entre 75 et 100 g. par litre pour *Staphylococcus aureus* (tableau H).

TABLEAU H.
Toxicité de ClO_4Na pour *B. Coli* et pour *Staphylo. aureus*.

Titre en ClO_4Na p. 100	0	1	2,5	5	7,5	10
<i>B. Coli</i> après 9 heures..	+	+	0	0	0	0
— 24 —	+	+	+	0	0	0
— 6 jours ...	+	+	+	0	0	0
<i>Staphylo</i> après 9 heures.	+	+	0	0	0	0
— 24 —	+	+	+	+	0	0
— 6 jours ..	+	+	+	+	+	0

BULLETIN

DE LA

SOCIÉTÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE

Sommaire du numéro d'Avril 1938.

	Pages
Procès-verbal de la séance du 1 ^{er} mars 1938.....	391
Procès-verbal de la séance du 15 mars 1938.....	394

Travaux originaux :

E. MICHEL-DURAND. — Sur le métabolisme du phosphore dans le <i>Sterigmatocystis nigra</i>	399
E. MICHEL-DURAND. — Sur une nouvelle méthode de séparation et de dosage de la phytine	413
Jules DURAND. — Recherches sur l'élimination des perchlorates, sur leur répartition dans les organes et sur leur toxicité....	423
TANG TENG-HAN, WANG WENG-TCHUNG et HO TE-FENG. — La recherche des hormones femelles dans les urines de la Vache gravide et l'analyse élémentaire de ces urines	434
M. LEMOIGNE, P. MONGUILLON et R. DESVEAUX. — Recherches sur le rôle biologique de l'hydroxylamine. VII. — Utilisation de l'hydroxylamine par les végétaux supérieurs.....	441
J. RABATÉ. — Sur l'hydrolyse du monotropitoside par la poudre fermentaire de feuilles de Gaulthérie en présence de faibles quantités d'alcool	449
C. CHARAUX et J. RABATÉ. — Etude biochimique des fruits de <i>Sophora japonica</i> L. I. — Sur la présence de sophoricoside..	454
J. RABATÉ et J. DUSSY. — Etude biochimique des fruits de <i>Sophora japonica</i> L. II. — Sur la présence de rutoside et de sophoraflavonoloside dans les fruits verts de <i>Sophora japonica</i> ..	459